

# **OTAK DAN KECERDASAN**



**Muhammad Akbar**

*Makalah dipresentasikan pada Simposium Gangguan Memori dan  
Penatalaksanaannya, Gedung IPTEK UNHAS Makassar, tanggal 1 Juni 2013*

**BAGIAN ILMU PENYAKIT SARAF FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2013**

## OTAK DAN KECERDASAN

### PENDAHULUAN

Belajar dapat dideskripsikan sebagai mekanisme dimana informasi baru tentang dunia diperoleh, dan memori sebagai suatu mekanisme dimana pengetahuan tersimpan. Tepat sekali untuk mengkategorikan memori menjadi eksplisit, yang didefinisikan sebagai suatu keterlibatan dalam kesadaran mengingat informasi tentang orang, tempat, dan benda, atau implisit, yang dicirikan dengan kegiatan mengingat di bawah sadar seperti keterampilan motorik. Memori eksplisit bergantung pada integritas lobus temporal dan struktur diensefalik seperti hipokampus, subiculum, dan korteks entorhinal. Memori implisit termasuk bentuk asosiasi sederhana memori, seperti kondisi klasik, dan bentuk nonasosiatif, seperti kebiasaan, dan mengandalkan serebelum dan ganglia basalis.<sup>1</sup>

Walaupun beberapa area otak memainkan suatu bagian konsolidasi beragam bentuk dari belajar/memori, hipokampus telah dikenal memainkan peranan penting dalam pembentukan memori deklaratif secara khusus, yang membuat sintesis memori episodik dan semantik. Observasi oleh Scoville dan Milner pada 1957, menunjukkan bahwa pengangkatan kedua hipokampus sebagai suatu terapi epilepsi yang diderita oleh pasien H.M., menghasilkan amnesia anterograd secara eksplisit, menunjukkan peranan penting dari hipokampus dan struktur lobus temporal dalam memori. Sejak itu, studi-studi pada manusia dan hewan telah mengkonsolidasikan temuan penting dari studi tersebut.<sup>1</sup>

**Tabel 1.** Beberapa area otak yang memainkan peranan dalam belajar dan memori<sup>1</sup>

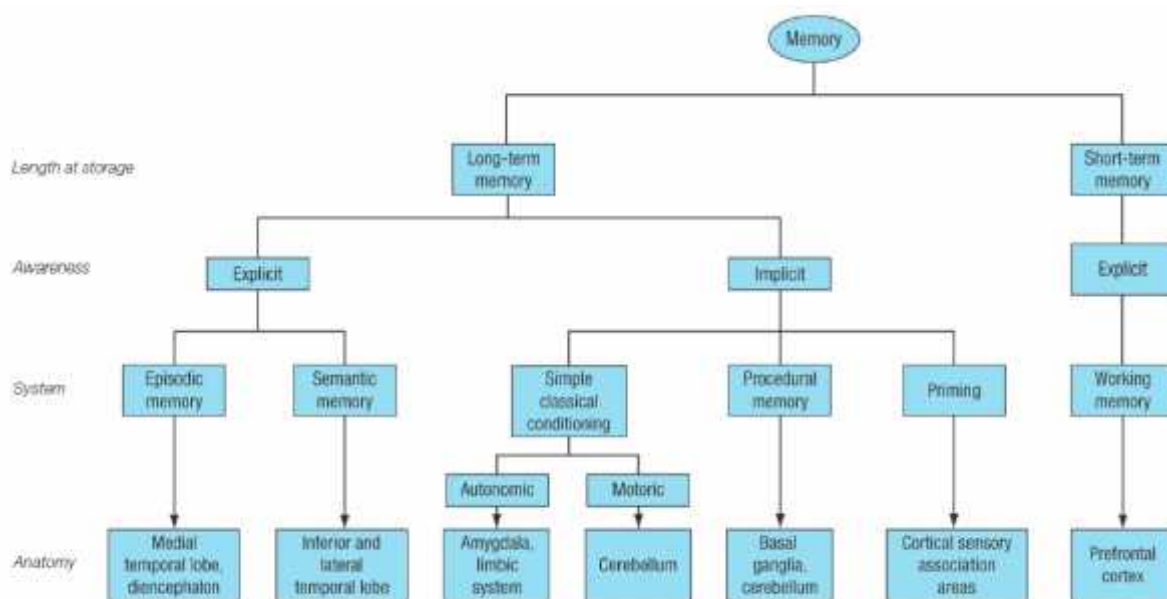
Tipe Belajar/Memori	Area Otak yang terlibat
Belajar spatial	Hipokampus
	Parahipokampus
	Subiculum
	Kortex Korteks temporal Area 47 Korteks parietal posterior
Memori emosional	Amigdala
Memori rekognisi	Hipokampus
	Lobus temporal
Memori kerja	Hipokampus
	Korteks prefrontal
Keterampilan motorik	Striatum
	Serebelum
Sensori (visual, auditorik, taktil)	Area kortikal bervariasi
Kondisi klasik	Serebelum
Habitulasi	Ganglia basalis

**Tabel 2.** Kategori Neuropsikologi Memori<sup>2</sup>

	Mengingat Segera	Memori Kerja	Memori Jangka Panjang			
			Eksplisit		Implisit	
			Semantik	Episodik	Prosedural	Visual
Fungsi	Repetisi	Mengingat jangka pendek objek, rencana, nama, urutan	Mengingat fakta hubungannya	Mengingat secara sementara kejadian yang terorganisasi	Mengingat operasional (“bagaimana melakukan”)	Mengingat representasi visual
Kesadaran	Ya	Ya	Ya	Ya	Pada umumnya	Tidak
Regio anatomik yang terlibat	Korteks Perisylvian hemisfer dominan	Korteks prefrontal, lobus temporal medial, Talamus dorsomedial	Lobus temporal anterior, inferior; lobus frontal	Korteks asosiasi	Korteks premotorik dan motorik, ganglia basalis dan serebelum	Lobus oksipital
Kondisi-kondisi yang mengganggu memori	Agitasi, kebingungan (kerusakan atensi)	Sindrom Wernicke-Korsakoff, ensefalitis herpes, infark hipokampus, talamus dorsomedial	AD, demensia fronto-temporal, ensefalitis, toksin kronis, tumor	Infark hipokampus, sindrom Korsakoff alkoholik, AD dan penyakit degeneratif CNS lainnya, paparan kronik toksin, tumor	AD dan penyakit degeneratif lainnya, ensefalitis, paparan kronik toksin, tumor	AD, penyakit degeneratif CNS lainnya, ensefalitis, tumor

Ket : AD = Alzheimer’s Disease

CNS = Central Nervous System

**Gambar 1** Skema definisi sistem memori. Dikutip dari kepustakaan 2.

Salah satu masalah paling mendesak dari neurosains adalah mengidentifikasi mekanisme yang mendasari memori, dan meskipun suatu progres besar telah dibuat beberapa dekade lalu, tetapi masih merupakan suatu tantangan yang berat. Tampaknya bahwa peranan kunci dari hipokampus dalam pembelajaran spasial adalah sintesis konfigurasi dari tanda-tanda spasial, yang diatur, paling kurang pada tingkat tertentu, oleh kejadian-kejadian sementara. Beberapa bentuk lain dari belajar yang tidak dipengaruhi oleh lesi hipokampal yaitu diskriminasi visual dan rasa tidak suka.<sup>1</sup>

Suatu analisis yang cermat terhadap performans dalam tugas-tugas belajar spasial yang berbeda telah mengarahkan pada usulan bahwa integritas koneksi-koneksi antara hipokampus, subiculum, dan area kortikal penting untuk sintesis dari semua komponen belajar spasial. Hewan monyet dengan lesi bilateral besar pada lobus temporal medial, seperti kerusakan yang diderita H.M., menunjukkan gangguan memori berat pada ketidakcocokan dan perlambatan tugas mencontoh. Gangguan yang kurang berat ketika kerusakannya terbatas pada hipokampus dibanding dengan kerusakan tambahan pada perirhinal, entorhinal, dan regio kortikal parahipokampal. Beberapa penulis melaporkan gangguan serupa pada tikus, tetapi hasilnya bergantung pada ketepatan alamiah tugas yang diberikan dan luasnya lesi.<sup>1</sup>

Meskipun banyak usaha yang dilakukan dalam penilaian peran hipokampus dalam pembentukan memori, telah diketahui bahwa kebanyakan area dari korteks mungkin menjadi penyokong beberapa jenis memori, contohnya, memori sensoris visual, memori sensoris auditoris, dan memori taktil; memori ini adalah sementara atau temporer, dan konsolidasi diperlukan untuk memungkinkan pembentukan memori jangka panjang. Telah ditunjukkan pula, penggunaan PET pada subyek manusia, bahwa memori spasial dihubungkan dengan aktivasi berbeda dari area 47 korteks prefrontal dan bahwa lesi pada korteks asosiasi parietal posterior memicu gangguan yang besar.<sup>1</sup>

Memori kerja, contohnya, kemampuan untuk mempertahankan dan menggunakan representasi mental untuk perilaku yang diarahkan tujuan, bergantung tidak hanya pada hipokampus tetapi juga pada korteks prefrontal, yang memiliki hubungan yang kuat dengan hipokampus. Korteks frontal juga memainkan peranan penting pada tugas sementara dari kejadian spasial dan nonspasial dan merencanakan respon, dan integritas dari area lain dari otak telah diidentifikasi sebagai hal penting untuk pembentukan memori spesifik. Contohnya, kemahiran keterampilan motorik dan kebiasaan dan memori yang dihubungkan dengan keterampilan tersebut (memori prosedural) bergantung pada integritas striatum dan

serebelum, sedangkan peranan amigdala dalam memori emosional telah dikenal selama beberapa tahun. Pengenalan beberapa area selain hipokampus, khususnya area kortikal, memainkan peranan penting dalam pembentukan beberapa memori seiring dengan penelitian bidang anatomi, dan oleh karena itu, hubungan hipokampus-neokortikal telah dipelajari dengan sangat menarik. Telah dikemukakan, sebagai tambahan dari hubungan hipokampal-prefrontal korteks yang melalui subiculum, proyeksi CA1 langsung ke korteks prefrontal medial dan orbital. Subiculum juga menerima input dari postsubiculum dan korteks entorhinal, dan tampaknya memainkan peranan dalam proses dan integrasi informasi yang berasal dari area korteks lainnya. Hubungan ini berarti bahwa subiculum menerima informasi posisional, direksional, sensoris, dan kontekstual. Telah ditunjukkan bahwa lesi-lesi pada area ini memicu defisit pada beberapa bentuk belajar. Bukti saat ini menunjukkan bahwa informasi posisional mengandalkan pada interaksi hipokampal-subikular, informasi direksional merupakan interaksi antara postsubiculum dan subiculum, dan informasi sensoris merupakan interaksi antara korteks entorhinal dan subiculum.<sup>1</sup>

## **SIFAT DASAR BELAJAR**

Belajar merupakan proses dimana pengalaman-pengalaman mengubah sistem saraf dan sifat kita. Kita sering menyebut perubahan ini sebagai memori. Pengalaman-pengalaman tidaklah “disimpan”; namun, mereka mengubah cara kita merasakan, bertindak, berpikir, dan merencanakan. Hal ini terjadi secara fisik dengan mengubah struktur sistem saraf, mengubah sirkuit neural yang berpartisipasi pada perasaan, tindakan, pikiran, dan rencana.<sup>3</sup>

Belajar dapat memiliki empat bentuk dasar: belajar perseptual, belajar stimulus-respon, belajar motorik, belajar relasional. Belajar perseptual merupakan kemampuan mempelajari untuk mengenali stimulus-stimulus yang dirasakan sebelumnya. Fungsi utama dari tipe belajar ini adalah kemampuan untuk mengidentifikasi dan mengkategorikan objek-objek (termasuk anggota lain dari spesies kita) dan situasi-situasi. Kecuali kita telah belajar untuk mengenal sesuatu, kita tidak dapat belajar bagaimana harusnya bereaksi terhadapnya, kita tidak mendapat keuntungan dari pengalaman-pengalaman itu, dan belajar merupakan mendapat keuntungan dari pengalaman.<sup>3</sup>

Setiap sistem sensoris mempunyai kemampuan untuk belajar perseptual. Kita dapat belajar untuk mengenal objek-objek dari penampakan visualnya, suara yang dibuat, bagaimana rasanya, atau bagaimana baunya. Kita dapat mengenal orang-orang dari bentuk wajahnya, gerakan-gerakan yang mereka lakukan ketika mereka berjalan, atau suaranya.

Ketika kita mendengar orang-orang berbicara, kita dapat mengenali kata-kata yang mereka ucapkan dan, mungkin, keadaan emosi mereka. Seperti yang sering kita lihat, belajar perseptual tampak berhasil utamanya dari berubahnya korteks asosiasi sensoris. Oleh karenanya, belajar untuk mengenal stimulus visual kompleks melibatkan perubahan pada korteks asosiasi visual, belajar untuk mengenali stimulus auditorik kompleks melibatkan perubahan pada korteks asosiasi auditorik dan seterusnya.<sup>3</sup>

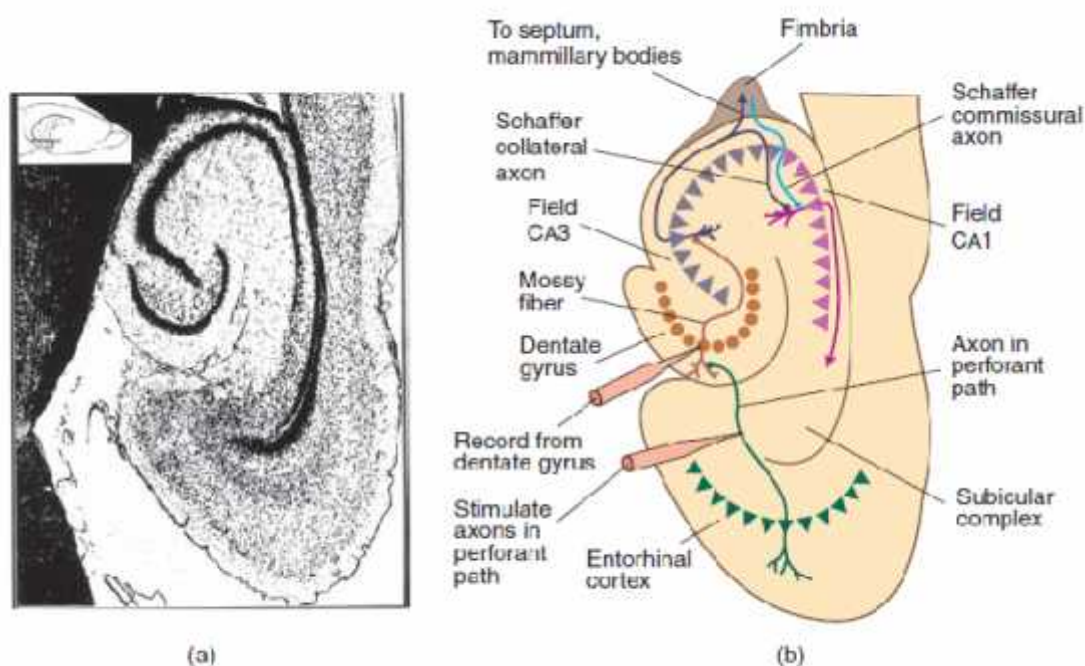
Belajar stimulus-respon merupakan kemampuan mempelajari untuk melakukan suatu tingkah laku tertentu ketika suatu stimulus tertentu ada. Jadi, melibatkan pembentukan koneksi-koneksi antara sirkuit yang terlibat dalam persepsi dan pergerakan. Tingkah laku itu dapat merupakan respon otomatis seperti refleks defensif, atau dapat pula merupakan rangkaian gerakan yang rumit. Belajar stimulus-respon termasuk dua kategori utama dari belajar yang telah dipelajari oleh psikologis yaitu: pengkondisian klasik dan pengkondisian instrumental.<sup>3</sup>

### **MODIFIKASI SINAPTİK DAN MEMORI DAN *LONG-TERM POTENTIATION* (LTP) HIPOKAMPUS SEBAGAI MEKANISME MODEL MEMORI**

Plastisitas sinaptik yang bergantung pada aktivitas memainkan peranan penting dalam membentuk hubungan sinaptik selama perkembangan dan telah diidentifikasi pada beberapa jalur sinaptik. Meskipun hal itu terjadi khususnya selama periode kritis dari perkembangan dini, hal itu juga merupakan ciri otak dewasa. Contohnya, diterima secara luas bahwa pembentukan memori bergantung pada perubahan efisiensi sinaptik yang menyebabkan penguatan asosiasi antara neuron; tentu saja, plastisitas sinaptik bergantung pada aktivitas sinaps yang tepat selama pembentukan memori untuk penyimpanan informasi yang penting dan cukup. Cajal mula-mula menghipotesiskan bahwa penyimpanan informasi bergantung pada perubahan kekuatan koneksi sinaptik antara neuron yang aktif. Hebb mendukung hipotesis ini dan mengajukan bahwa jika dua neuron aktif pada waktu yang sama, efisiensi sinaptik dari sinaps yang tepat akan dikuatkan. Suatu model penguatan dari koneksi-koneksi sinaptik tersebut disebut *long-term potentiation* (LTP).<sup>1,4</sup>

Fenomena LTP pertama kali ditemukan oleh Terje Lomo (1966), seorang mahasiswa PhD yang bekerja di Oslo di bawah bimbingan Per Anderson. Lomo sedang mempelajari fisiologi sirkuit hipokampus, dan khususnya fenomena potensiasi frekuensi, peningkatan besarnya respon ditimbulkan oleh beberapa rangsangan yang diterapkan secara cepat (Gambar 2 untuk tampilan pengantar dari hipokampus dan sirkuitnya). Dia mengamati bahwa

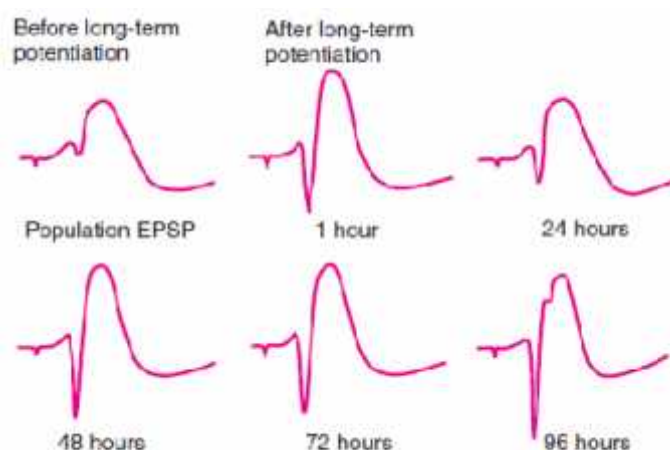
stimulasi listrik frekuensi tinggi yang berulang (disebut 100Hz “tetanik”) pada jalur dari korteks entorhinal ke girus dentata menghasilkan waktu naik yang curam (landai) dari potensial sinaptik eksitatorik dengan denyutan tunggal berikutnya, serta perekrutan aktivitas lonjakan dari sel dentata yang lebih banyak (yaitu, peningkatan yang disebut lonjakan populasi). Perubahan-perubahan dalam respon sinaptik dan seluler untuk denyutan tunggal, berdasarkan adanya tetanik sebelumnya, berlangsung selama beberapa jam, menyebabkan Lomo menamakannya fenomena *long-term potentiation*. Dalam tahun-tahun berikutnya, Bliss & Lomo, dan Garder-Medwin mencirikan sifat dasar komponen sinaptik dan seluler LTP, sebagai model untuk perubahan sinaptik yang langgeng.<sup>5</sup>



**Gambar 2.** Formasio Hipokampal dan *Long-Term Potentiation*. Diagram skematik ini menunjukkan hubungan-hubungan komponen formasi hipokampal dan prosedur pembentukan long-term potentiation. Dikutip dari kepustakaan 3.

Gambar 2 menunjukkan suatu potongan dari formasio hipokampal, menggambarkan suatu prosedur khas untuk memproduksi *long-term potentiation* (LTP). Input primer ke formasio hipokampal berasal dari korteks entorhinal. Akson neuron dalam kortek entorhinal melalui *perforant path* dan membentuk sinaps dengan sel granula girus dentata. Suatu stimulasi elektroda ditempatkan pada *perforant path*, dan suatu elektroda perekam ditempatkan pada girus dentata, dekat sel granula (gambar 2b). Pertama, suatu pulsasi tunggal dari stimulasi elektrik disampaikan pada *perforant path*, dan kemudian menghasilkan *excitatory postsynaptic potential* (EPSP) populasi yang direkam dalam girus dentata. EPSP

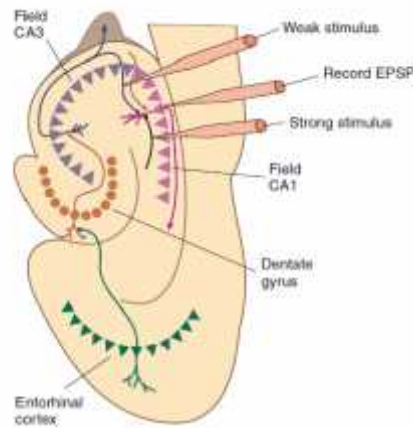
populasi adalah suatu pengukuran ekstraselular dari EPSP yang dihasilkan oleh sinaps-sinaps pada akson *perforant path* dengan sel granula dentata. LTP dapat diinduksi dengan menstimulasi akson dalam *perforant path* dengan suatu *burst* stimulasi elektrik dengan hampir seratus pulsasi, diberikan dalam beberapa detik. Bukti bahwa LTP telah terjadi diperoleh dari pengiriman pulsasi tunggal secara periodik ke *perforant path* dan perekaman respon dalam girus dentata. Jika respon lebih besar dari ledakan (*burst*) pulsasi sebelumnya, maka terjadi LTP (Gambar 3).<sup>3</sup>



**Gambar 3.** *Long-Term Potentiation*. EPSP populasi direkam dari girus dentata sebelum dan setelah stimulasi elektrik yang mengarah pada LTP. Dikutip dari kepustakaan 3.

LTP dapat dihasilkan pada regio lain dari formasio hipokampal dan pada banyak tempat di otak. Dapat bertahan dalam beberapa bulan (Bliss dan Lomo, 1973). Banyak eksperimen telah dilakukan bahwa LTP pada potongan hipokampal dapat mengikuti hukum Hebb. Oleh karenanya, ketika sinaps lemah dan kuat pada suatu neuron tunggal distimulasi pada waktu yang hampir bersamaan, sinaps lemah menjadi diperkuat. Fenomena ini disebut ***long-term potentiation asosiatif*** karena dihasilkan oleh asosiasi (dalam waktu) antara aktivitas dua set sinaps (Gambar 4).<sup>3</sup>



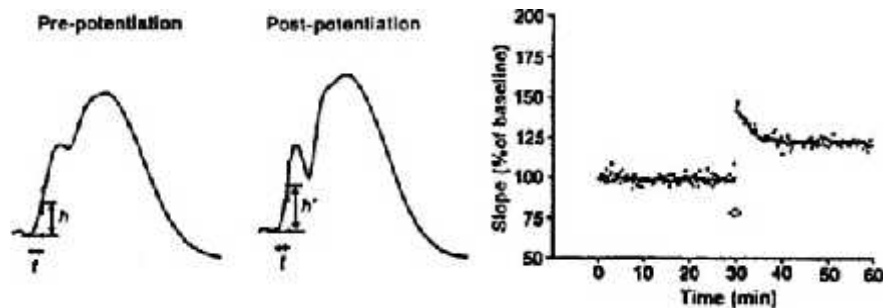


**Gambar 4.** *Long-Term Potentiation* asosiatif. Jika stimulus lemah dan stimulus kuat diaplikasikan pada waktu bersamaan, sinaps yang diaktivasi oleh stimulus lemah akan diperkuat. Dikutip dari kepustakaan 3.

Hubungan paralel yang luar biasa antara sifat LTP dan memori membuat peneliti terpesona. Morris (1989), mencatat lima sifat dasar yang membuat LTP menjadi model memori yang menarik. Pertama, LTP adalah fitur yang menonjol dari fisiologi hipokampus, suatu struktur otak yang secara universal diidentifikasi sebagai memori. Kerja berikutnya telah menjadi jelas bahwa hipokampus bukan satu-satunya tempat LTP, tapi peran fungsional sebagai komponen salah satu sistem memori utama otak tampaknya akan menuntut bahwa hipokampus memiliki suatu mekanisme memori.<sup>5</sup>

Sifat kedua dan ketiga dihubungkan dengan karakteristik temporal. LTP berkembang sangat cepat biasanya dalam waktu 1 menit setelah suatu rangkaian stimulus tunggal yang disampaikan dengan parameter yang tepat. Selain itu, seperti memori yang baik, LTP bisa sangat bertahan lama. Di dalam persiapan *in vivo* dapat diamati selama berjam-jam setelah rangkaian stimulasi tunggal, atau selama beberapa minggu atau lebih setelah rangsangan berulang. Keempat, LTP memiliki kekhasan yang memerlukan suatu mekanisme memori: hanya sinaps yang diaktifkan selama rangkaian stimulasi yang terpotensiasi. Lainnya, sinaps-sinaps bertetangga, bahkan pada neuron yang sama, tidak berubah. Fenomena ini sejalan dengan spesifisitas alami ingatan kita, di mana kita mampu mengingat banyak episode khusus yang berbeda dengan orang yang sama (misalnya, satu tanggal tertentu yang Anda miliki, dari banyak orang, dengan individu tertentu) atau objek (misalnya, di mana Anda memarkir mobil Anda hari ini dibanding minggu lalu), dan dengan demikian akan menjadi persyaratan kunci untuk mekanisme memori selular yang berguna. Selain itu, sifat spesifisitas dapat menjadi kunci untuk besarnya kapasitas penyimpanan struktur otak. Idenya di sini adalah

bahwa setiap sel dapat berpartisipasi dalam representasi beberapa memori, masing-masing terdiri dari subset yang berbeda dari banyak input sinaptiknya. Mungkin ini juga terkait dengan fenomena bahwa sel hipokampus dapat memiliki representasi yang cukup berbeda dengan mengubah situasi pembelajaran.<sup>5</sup>



**Gambar 5.** *Long term potentiation*. Medan potensial direkam secara ekstraselular diperoleh dari girus dentata setelah stimulasi denyut tunggal dari *perforant path*. Pengukuran potensiasi khusus merupakan suatu perubahan pada lekukan dari medan potensial (waktu  $h' > h$ ). Dikutip dari kepustakaan 1.

Tiga karakteristik yang telah diketahui dengan baik yaitu bersifat kooperatif, asosiatif dan spesifisitas input, dan daya tahan LTP, telah diidentifikasi sebagai argumen kuat yang mendukung hipotesis bahwa LTP mungkin suatu substrat biologik untuk paling kurang beberapa bentuk memori. Beberapa bukti lainnya untuk pandangan ini telah dikonsolidasikan. 1) LTP sangat mudah didemonstrasikan dalam hipokampus, suatu area di otak yang secara fundamental diketahui sebagai penerimaan memori yang terpenting. 2) Aktivitas ledakan (*burst*) yang ritmik yang menginduksi LTP menyerupai secara alamiah ritme theta yang direkam pada hipokampus selama perilaku eksploratori. 3) Inhibitor LTP hipokampal juga menghalangi belajar hipokampal dan penyimpanan tugas. 4) Beberapa perubahan biokimia yang terjadi setelah induksi LTP juga terjadi selama penerimaan memori.<sup>1</sup>

Paling kurang dua komponen memori yang dapat dibedakan: memori jangka pendek, yang bertahan sampai beberapa jam, dan memori jangka panjang, yang bertahan sampai beberapa hari dan bahkan lebih lama. Pada level selular, penyimpanan memori jangka panjang dihubungkan dengan ekspresi gen, sintesis protein *de novo*, dan pembentukan koneksi sinaptik baru. Secara konsisten, inhibitor sintesis protein dapat menghambat memori persisten tetapi meninggalkan memori jangka pendek yang tidak terpengaruh, menandakan bahwa memori yang bertahan lebih lama dan stabil bergantung pada aktivasi gen yang dipicu oleh, atau dekat dengan, waktu pengalaman. Disini, ada suatu hubungan paralel yang menarik antara memori dan LTP, karena telah diungkapkan bahwa LTP terdiri dari fase yang jelas melibatkan mekanisme molekuler yang berbeda. Fase awal (E-LTP), yang berlangsung 2-3

jam, tidak bergantung pada sintesis protein, namun LTP yang lebih bertahan lama dan persisten (L-LTP), yang berlangsung beberapa jam *in vitro* dan beberapa minggu *in vivo*, membutuhkan sintesis protein baru.<sup>1</sup>

Suatu seri temuan penting pada dasarnya dibuat pada awal 1980 yang sangat memengaruhi jalan penelitian LTP dan untuk pertama kalinya menyediakan beberapa pengetahuan dalam mekanisme terjadinya konsolidasi LTP. Pertama adalah observasi bahwa LTP dalam CA1 diinhibisi oleh *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) antagonis 2-amino 5-*phosphonopentanoic acid* (AP5), dan ini, kombinasi dengan temuan penting bahwa aktivasi reseptor NMDA memicu influx kalsium melalui kanal kalium yang sensitif terhadap ligan dan voltase.<sup>1</sup>

Sebagai tambahan jalur aferen utama pada hipokampus, beberapa jalur lainnya telah menunjukkan untuk menyokong LTP. Satu yang telah secara sangat signifikan dalam mempromosikan ide tentang perubahan sinaptik yang mendasari LTP juga mendasari memori yaitu proyeksi dari talamus ke amigdala.<sup>1</sup>

Secara konsisten, lesi amigdala juga telah terbukti menghasilkan defisit dalam pengkondisian takut. Pada manusia, juga pada hewan, aktivasi amigdala telah terbukti berkorelasi erat dengan memori untuk kedua rangsangan tidak menyenangkan dan menyenangkan.<sup>1</sup>

Sejumlah temuan terbaru telah mengusulkan bahwa amigdala bukan tempat penyimpanan informasi jangka panjang yang kritis tetapi perannya untuk mengatur konsolidasi memori di daerah otak lainnya. Telah disimpulkan bahwa amigdala adalah tempat kontrol untuk pengkondisian takut Pavlovian sementara perannya dalam penghindaran inhibitor adalah untuk memodulasi aktivitas area otak lainnya.<sup>1</sup>

Bukti kuat yang mendukung hipotesis bahwa LTP merupakan model valid untuk belajar / memori telah terbukti menjadi tujuan yang sulit dipahami, tetapi analisis terbaru terhadap amigdala telah menjadi sangat penting. Amigdala adalah titik konvergensi informasi dari rangsangan terkondisi dan tidak terkondisi dan, ketika stimulus terkondisi adalah nada terdengar, informasi dibawa ke amigdala lateralis melalui input aferen dari talamus auditoris, hubungan ini dapat mengekspresikan LTP. Diduga aktivitas neuronal di amigdala lateral ditingkatkan oleh stimulus yang dikondisikan, dan hal ini didahului respon perilaku, baru-baru ini, telah ditunjukkan bahwa obat yang memengaruhi LTP di jalur ini mengganggu perilaku pengkondisian takut. Dengan demikian, peran LTP telah diidentifikasi sehubungan

dengan setidaknya satu bentuk memori, dan juga penting untuk menunjukkan bahwa LTP dalam amigdala serupa dengan beberapa fitur LTP di hipokampus. Misalnya, telah ditunjukkan bahwa pembentukan memori takut bergantung pada aktivasi reseptor NMDA dan memerlukan sintesis protein, juga bahwa aktivasi faktor transkripsi protein *cAMP response element binding* (CREB) merupakan elemen kunci dalam konsolidasi memori, termasuk memori ketakutan.<sup>1</sup>

Baik hipokampus dan korteks entorhinal menerima proyeksi langsung dari amigdala basolateral, dan karena itu, laporan terbaru menunjukkan peran modulasi dari amigdala pada LTP hipokampal. Aktivasi amigdala basolateral telah ditunjukkan untuk meningkatkan LTP di girus dentata, namun lesi mengakibatkan gangguan LTP. Secara signifikan, aktivasi inti amigdala basolateral (dalam jendela waktu tertentu) memiliki kemampuan mengubah potensiasi jangka pendek dalam girus dentata dari tikus yang bebas bergerak menjadi persisten LTP yang bergantung pada sintesis protein. Para penulis menemukan bahwa efek ini adalah tidak bergantung pada aktivasi langsung input glutamatergik dan mengusulkan bahwa konvergensi kerja transmitter modulasi sebagai konsekuensi stimulasi amigdala dan aktivasi glutamatergik mengikuti stimulasi jalur perforan diperlukan untuk konsolidasi LTP persisten. Sejalan dengan efek modulasi pada LTP, aktivasi amigdala menunjukkan peningkatan pembelajaran yang bergantung pada hipokampus, namun, LTP (dan potensiasi jangka pendek) dalam CA1 telah terbukti berkurang pada potongan preparat yang dibuat dari tikus yang sebelumnya dipapar dengan pengkondisian takut.<sup>1</sup>

Telah dikemukakan bahwa mekanisme yang mendasari LTP dan LTD pada korteks visual dan korteks somatosensoris memainkan peranan penting pada plastisitas sinaptik bergantung pada pengalaman. Pada kasus korteks visual, penerimaan dari kemampuan reaksi visual bergantung pengalaman selama periode kritis membutuhkan modifikasi signifikan dari hubungan sinaptik. Modifikasi sinaptik bergantung pada aktivitas neuronal, dan seperti LTP pada korteks visual dan lainnya, stimulasi ambang dari korteks somatosensoris dibutuhkan untuk menyebabkan perubahan sinaptik.<sup>1</sup>

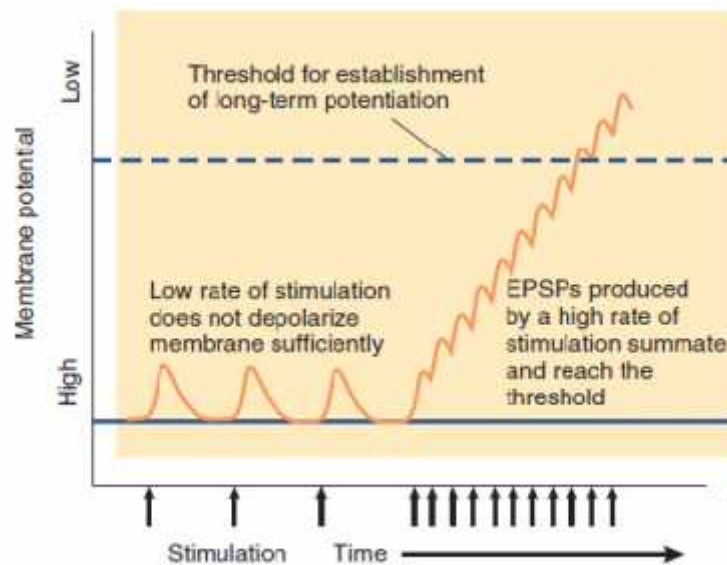
Pelatihan pada suatu tugas belajar asosiatif yang ditemukan disertai oleh peningkatan transmisi sinaptik pada sinaps kortikal hipokampal-prefrontal; ketika perubahan awal dalam transmisi sinaptik pada sinaps hipokampal direkam, perubahan korteks prefrontal terlambat. Hal ini konsisten dengan ide bahwa hipokampus memainkan peranan spesial dalam belajar cepat dan bertindak bersama-sama dengan korteks untuk memastikan stabilisasi dari suatu gambaran kortikal dari kejadian-kejadian yang dipelajari. Lesi-lesi terbatas pada area

prelimbik dari korteks prefrontal menunjukkan bahwa area ini secara kritis berhubungan dalam memori kerja.<sup>1</sup>

Selain proyeksi langsung, beberapa koneksi kortikal hipokampal-prefrontal dihubungkan melalui subiculum, suatu area di otak yang memainkan peranan dalam proses dan integrasi informasi yang disampaikan ke area kortikal lainnya. Jadi sirkuit-sirkuit yang menghubungkan subiculum ke presubiculum, korteks perirhinal, korteks entorhinal, dan korteks prefrontal telah dikenali penting dalam pembentukan memori dan belajar, contohnya, belajar instrumental, memori kerja, belajar menghindari, memori visual, taktil, dan spasial. Secara signifikan, beberapa jalur subicular ini menunjukkan dalam menyokong LTP. Mungkin ciri terbaik adalah proyeksi CA1 ke subiculum yang menunjukkan fasilitasi getaran ganda dan LTP in vivo dan in vitro.<sup>1</sup>

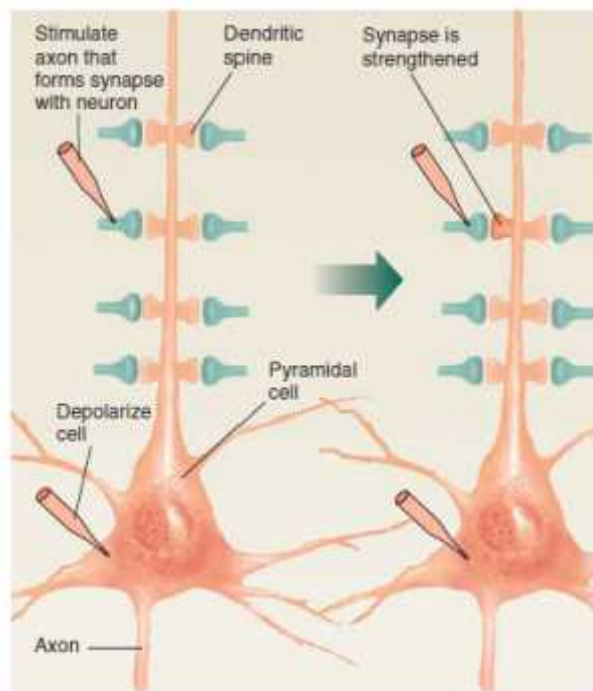
## **PERANAN RESEPTOR NMDA**

LTP nonasosiatif membutuhkan beberapa efek adiktif. Yaitu, suatu seri pulsasi yang dihantarkan pada kecepatan tinggi dalam satu letupan (*burst*) yang akan menghasilkan LTP, tetapi beberapa jumlah pulsasi yang sama diberikan pada kecepatan rendah tidak akan menghasilkan LTP. (Faktanya, seperti yang kami lihat, stimulasi frekuensi-rendah akan memicu fenomena berlawanan: *long-term depression*). Alasan untuk fenomena ini sekarang sudah jelas. Suatu stimulasi kecepatan tinggi menyebabkan sumasi EPSP, karena setiap keberhasilan EPSP terjadi sebelum EPSP yang kemudian menghilang. Hal ini berarti bahwa stimulasi cepat mendepolarisasi membran postsinaptik lebih banyak dibanding yang dilakukan stimulasi lambat (Gambar 6).<sup>5</sup>



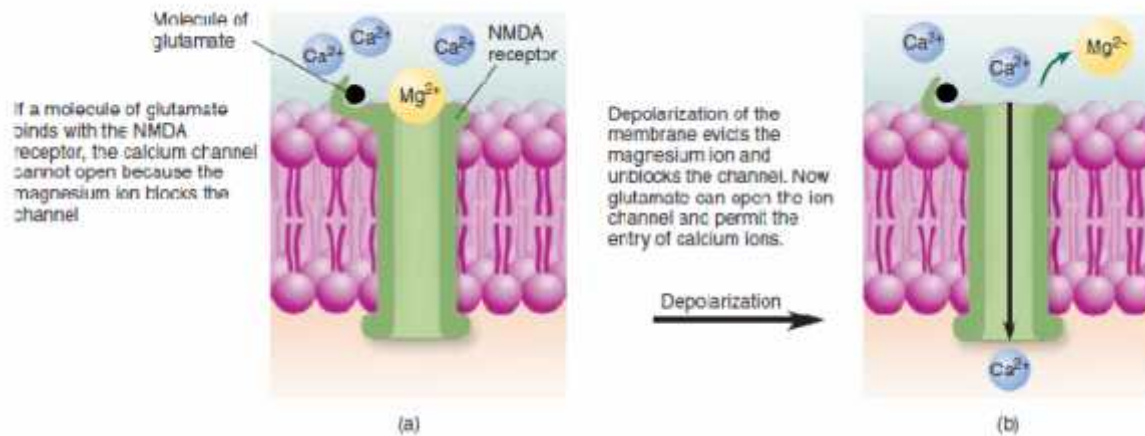
**Gambar 6.** Peran sumasi pada *Long-term Potentiation*. Jika akson distimulasi secara cepat, EPSP dihasilkan oleh tombol terminal akan tersumasi, dan membran postsinaptik akan cukup terdepolarisasi untuk terjadinya *long-term potentiation*. Jika akson distimulasi secara lambat, EPSP tidak akan tersumasi, dan *long-term potentiation* tidak akan terjadi. Dikutip dari kepustakaan 3.

Beberapa percobaan telah menunjukkan bahwa penguatan sinaptik terjadi ketika molekul neurotransmitter melekat pada reseptor postsinaptik yang berlokasi pada dendritik *spine* yang telah terdepolarisasi sebelumnya. Kelson, Ganong dan Brown (1986) menemukan bahwa jika mereka menggunakan suatu mikroelektroda untuk secara artifisial mendepolarisasi suatu neuron dalam CA1 dan kemudian menstimulasi akson yang membentuk sinaps dengan neuron ini, sinaps menjadi lebih kuat. Namun, jika stimulasi sinaps-sinaps dan depolarisasi neuron terjadi pada waktu yang berbeda, tidak ada efek yang terlihat; jadi, kedua kejadian haruslah terjadi bersamaan (Gambar 7).<sup>3</sup>



**Gambar 7.** Penguatan sinaps terjadi ketika sinaps diaktifkan sementara membran sel postsinaptik terdepolarisasi. Dikutip dari kepustakaan 3.

Eksperimen yang dilakukan Carlson menunjukkan bahwa LTP membutuhkan dua kejadian : aktivasi sinaps dan depolarisasi neuron postsinaptik. Penjelasan dari fenomena ini, paling kurang banyak bagian dari otak, berdasar pada karakteristik dari setiap tipe reseptor glutamat yang sangat spesial. Reseptor NMDA memiliki beberapa sifat yang tidak biasa. Ditemukan dalam formasio hipokampal, khususnya dalam bidang CA1. Namanya diberikan dari suatu obat yang secara spesifik mengaktifkannya yaitu : *N*-methyl-D-aspartate. Reseptor NMDA mengontrol kanal ion kalsium. Kanal ini normalnya dihambat oleh ion Magnesium ( $Mg^{2+}$ ), yang mencegah ion kalsium untuk masuk ke sel bahkan ketika reseptor distimulasi oleh glutamat. Tetapi jika membran postsinaptik terdepolarisasi,  $Mg^{2+}$  dikeluarkan dari kanal ion, dan kanal bebas untuk menerima ion  $Ca^{2+}$ . Jadi, ion kalsium masuk ke sel melalui kanal yang dikontrol oleh reseptor NMDA hanya jika ada glutamate dan ketika membran postsinaptik terdepolarisasi. Hal ini berarti bahwa kanal ion yang dikontrol oleh reseptor NMDA adalah suatu kanal ion yang bergantung pada neurotransmitter dan voltasi. (Gambar 8)<sup>5</sup>



**Gambar 8.** Reseptor NMDA. Reseptor NMDA adalah kanal ion yang bergantung pada neurotransmitter dan voltasi. (a) Ketika membran postsinaptik pada keadaan potensial istirahat,  $Mg^{2+}$  memblok kanal ion, mencegah masuknya  $Ca^{2+}$ . (b) Ketika membran terdepolarisasi, ion magnesium dikeluarkan. Jadi, perlekatan glutamat pada tempat melekatnya menyebabkan kanal ion terbuka, membolehkan ion kalsium untuk memasuki dendritik *spine*. Dikutip dari kepustakaan 3.

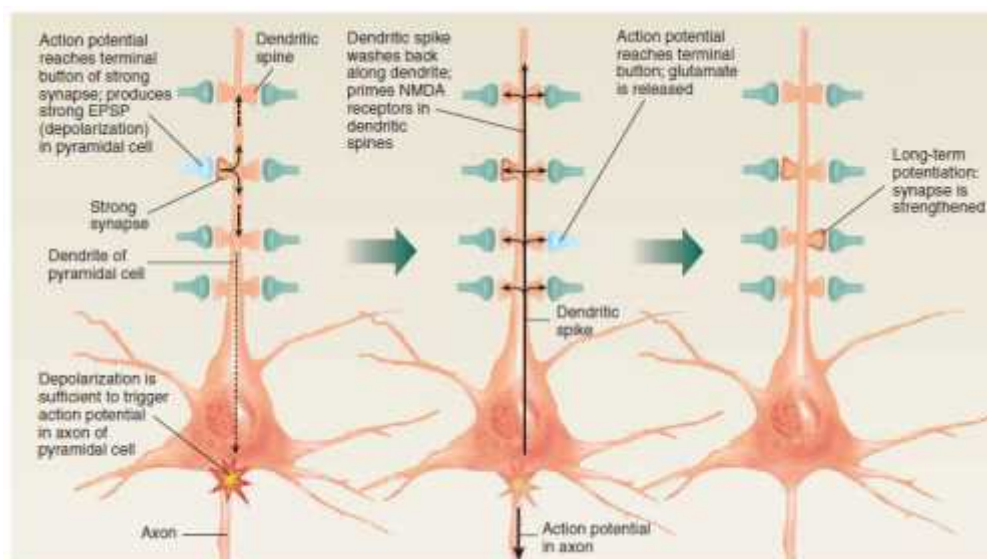
Ahli biologi sel telah menemukan bahwa ion kalsium digunakan oleh banyak sel sebagai pembawa pesan kedua yang mengaktifasi banyak enzim dan memicu proses biokimia. Masuknya ion kalsium melalui kanal ion yang dikontrol oleh reseptor NMDA merupakan tahapan penting dalam *long-term potentiation*. AP5 (2-amino-5-phosphonopentanoate), sebuah obat yang memblok reseptor NMDA, menghambat ion kalsium untuk masuk ke dendritik *spine* dan oleh karenanya memblok terjadinya LTP. Hasil ini mengindikasikan bahwa aktivasi reseptor NMDA penting untuk tahap pertama dari suatu proses kejadian yang membentuk LTP: masuknya ion kalsium ke dalam dendritik *spine*.<sup>5</sup>

Studi oleh Magee dan Johnston (1997) membuktikan bahwa aktivasi sinaptik yang terjadi secara simultan dan dendritik *spike* menguatkan sinaps yang aktif. Peneliti menginjeksikan sel piramidal CA1 individu ke dalam potongan hipokampus dengan *calcium-green-11*, suatu zat warna fluoresens yang membolehkan mereka mengamati influks kalsium. Mereka menemukan bahwa ketika sinaps individual menjadi aktif pada saat yang sama dengan dendritik *spine* yang telah dipicu, "*hotspots*" kalsium terjadi dekat dengan sinaps yang teraktivasi. Selanjutnya, ukuran EPSP yang dihasilkan oleh sinaps aktif ini menjadi bertambah besar. Dengan kata lain, sinaps-sinaps ini menjadi bertambah kuat. Untuk mengonfirmasi bahwa dendritik *spike* penting untuk terjadinya potensiasi sinaptik, peneliti menginfus sejumlah kecil tetrodotoxin (TTX) ke dasar dendrit tepat sebelum cetusan



potensial aksi. TTX mencegah formasi dendritik spike dengan memblokir kanal sodium yang bergantung voltasi. Dalam kondisi ini, LTP tidak terjadi.<sup>5</sup>

Jika sinaps yang lemah teraktifkan sendiri, tidak ada yang terjadi karena membran dendritik *spine* tidak cukup terdepolarisasi untuk terbukanya kanal kalsium yang dikontrol oleh reseptor NMDA. (Ingat, untuk terbukanya kanal ini, membran postsinaptik pertama-tama haruslah depolarisasi dan memindahkan ion magnesium yang normalnya memblokir mereka). Namun, jika aktivitas sinaps kuat yang berlokasi dimanapun pada sel postsinaptik menyebabkan sel meletup, kemudian suatu dendritik *spike* akan mendepolarisasi membran postsinaptik yang cukup untuk mengeluarkan ion magnesium dari kanal kalsium dari reseptor NMDA dalam dendritik *spine*. Jika beberapa sinaps lemah menjadi aktif setelahnya, kalsium akan memasuki dendritik *spine* dan menyebabkan sinaps menjadi menguat. Jadi, sifat spesial reseptor NMDA tidak hanya untuk eksistensi LTP tetapi juga untuk sifat asosiatifnya (Gambar 9).<sup>5</sup>



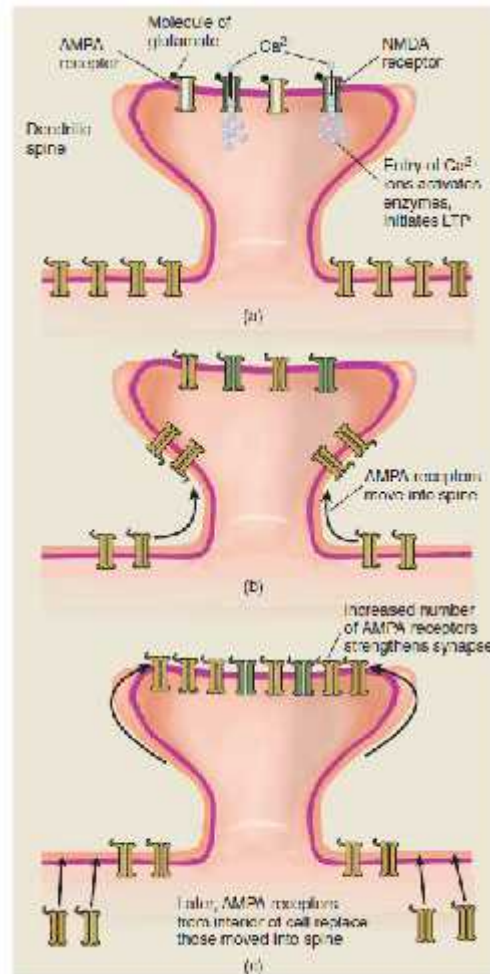
**Gambar 9.** Asosiatif LTP. Jika aktivitas sinaps kuat cukup untuk memicu potensial aksi neuron, dendritik spike akan mendepolarisasi membran dendritik *spine*, mendasari reseptor NMDA sehingga beberapa sinaps lemah aktif pada saat itu akan menguat. Dikutip dari kepustakaan 3.

Dendritik *spine* pada sel piramidal CA1 mengandung dua tipe reseptor glutamat: reseptor NMDA dan reseptor AMPA. Peneliti menemukan bahwa penguatan sinaps individual dapat dilakukan dengan memasukkan reseptor AMPA tambahan ke dalam membran postsinaptik dari dendritik *spine*. Reseptor AMPA mengontrol kanal sodium; jadi, ketika diaktifkan oleh glutamat, mereka menghasilkan EPSP pada membran dendritik *spine*.

Jadi, jika lebih banyak terdapat reseptor AMPA, pelepasan glutamat oleh tombol terminal menyebabkan EPSP yang lebih besar. Dengan kata lain, sinaps menjadi bertambah kuat.<sup>3</sup>

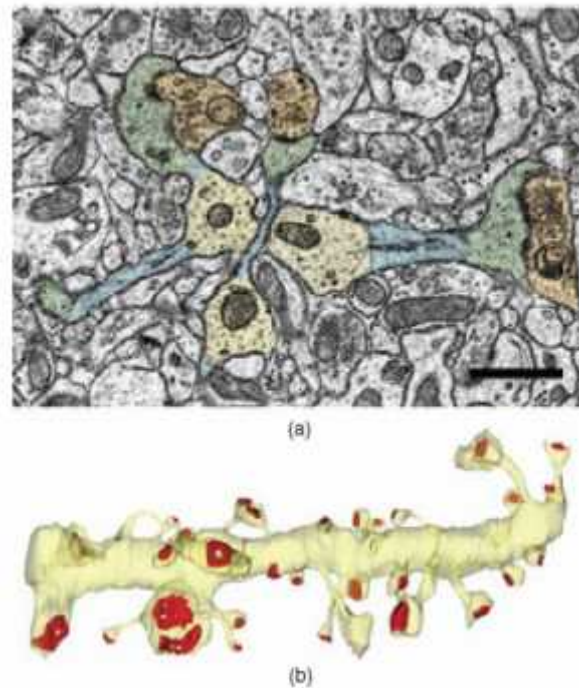
Makino dan Malinow (2009) menggunakan mikroskop sken laser dengan dua-foton untuk mengamati pergerakan reseptor AMPA dalam dendrit-dendrit CA1 neuron piramidal pada potongan hipokampus. Mereka menemukan bahwa pembentukan LTP pertama-tama disebabkan oleh pergerakan reseptor AMPA ke dalam membran postsinaptik dendritik *spine* dari regio nonsinaptik dendrit yang berdekatan. Beberapa menit kemudian, reseptor AMPA dibawa dari dalam sel ke tangkai dendritik, dimana mereka menggantikan reseptor AMPA yang telah dimasukkan ke dalam membran postsinaptik dari *spine*. (Gambar 10)<sup>3</sup>

Bagaimana masuknya ion kalsium ke dalam dendritik *spine* menyebabkan reseptor AMPA bergerak ke dalam membran postsinaptik ? Proses ini tampaknya diawali dengan aktivasi beberapa enzim, termasuk CaM-KII (*tipe II kinase calcium-calmodulin*), suatu enzim yang ditemukan dalam dendritik *spine*. CaM-KII merupakan suatu enzim yang bergantung kalsium, yang inaktif sampai ion kalsium melekat padanya dan mengaktifkannya. Banyak studi telah menunjukkan bahwa CaM-KII memainkan peranan penting pada LTP. Contohnya, Silva dkk (1992) menemukan bahwa LTP tidak dapat terbentuk pada bidang CA1 potongan hipokampus yang diambil dari mencit dengan suatu mutasi target melawan gen yang bertanggungjawab terhadap produksi CaM-KII. Lledo dkk (1995) menemukan bahwa injeksi langsung CaM-KII yang diaktivasi ke dalam sel piramidal CA1 menguatkan transmisi sinaps pada sel tersebut.<sup>3</sup>

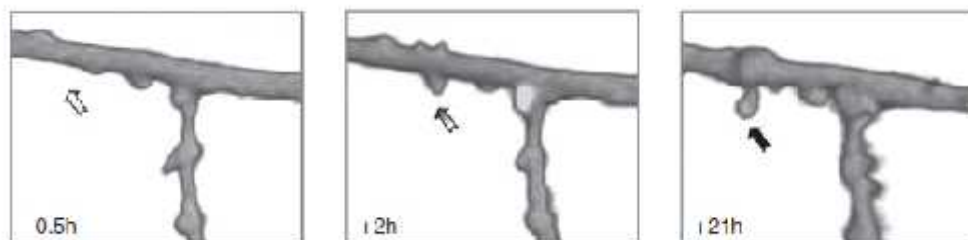


**Gambar 10.** Penguatan sinaptik. (a) Ketika kondisi untuk LTP terpenuhi, ion  $\text{Ca}^{2+}$  memasuki dendritik *spine* melalui reseptor NMDA. Ion kalsium mengaktivasi enzim pada *spine*. (b) Enzim yang aktif menyebabkan reseptor AMPA bergerak ke dalam *spine*. (c) Peningkatan jumlah reseptor AMPA dalam membran postsinaptik menguatkan sinaps. Dikutip dari kepustakaan 3.

Dua perubahan lainnya yang menyertai LTP adalah perubahan struktur sinaptik dan produksi sinaps baru. Banyak studi menemukan bahwa pembentukan LTP juga termasuk perubahan pada ukuran dan bentuk dendritik *spine*. Contohnya, Bourne dan Harris (2007) mengusulkan bahwa LTP menyebabkan pembesaran dari *spine* tipis menjadi lebih gemuk, *spine* bentuk jamur. Gambar 11 menunjukkan variasi bentuk dari dendritik *spine* dan asosiasi densitas postsinaptik yang dapat terbentuk. Nagerl dkk (2007) menemukan bahwa pembentukan LTP dapat menyebabkan pertumbuhan dendritik *spine* yang baru. Setelah sekitar lima belas sampai sembilan belas jam, *spine* baru membentuk koneksi sinaptik dengan terminal yang dekat dengan akson. (Gambar 12)<sup>3</sup>



**Gambar 11.** Dendritik *spine* dalam bidang CA1. Berdasarkan Bourne dan Harris (2007), LTP mungkin mengubah *spine* tipis menjadi *spine* bentuk jarum. (a) Fotomikrograf berwarna. Tangkai dendritik kuning, leher *spine* biru, kepala *spine* hijau, dan terminal presinaptik adalah oranye. (b) Rekonstruksi 3-dimensi dari suatu bagian dendrit (kuning) menunjukkan variasi dalam ukuran dan bentuk dari densitas postsinaptik. Dikutip dari kepustakaan 3.

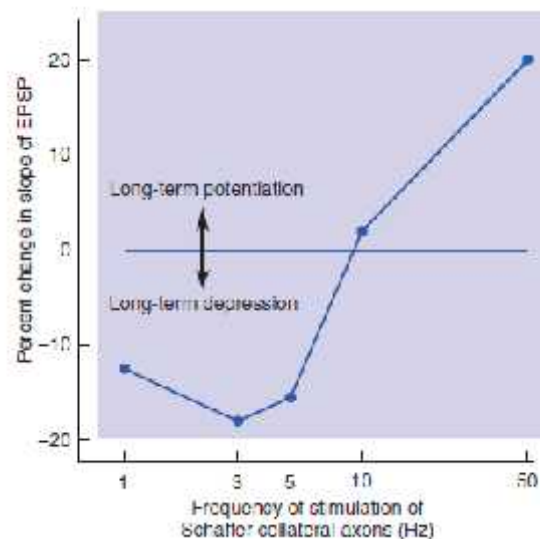


**Gambar 12.** Pertumbuhan dendritik *spine* setelah LTP. Gambaran mikroskopik dua-foton menunjukkan suatu segmen dendrit dari neuron piramidal CA1 sebelum dan setelah stimulasi elektrik yang membentuk LTP. Nilai pada setiap kotak menunjukkan waktu sebelum atau setelah stimulasi. Dikutip dari kepustakaan 3.

Peneliti meyakini bahwa LTP mungkin juga terlibat pada perubahan presinaptik pada sinaps yang ada, seperti peningkatan jumlah glutamat yang dilepaskan oleh ujung terminal. Akhirnya, perubahan pada sinaps mungkin membutuhkan koordinasi perubahan pada kedua elemen presinaptik dan postsinaptik. Tetapi bagaimana suatu proses yang dimulai secara postsinaptik, dalam dendritik *spine*, menyebabkan perubahan presinaptik? Suatu jawaban yang mungkin berasal dari temuan bahwa suatu molekul sederhana, *nitric oxide*, dapat mengkomunikasikan pesan-pesan dari satu sel ke lainnya. *Nitric oxide* merupakan suatu gas

larut yang dihasilkan dari asam amino arginin oleh aktivitas enzim yang dikenal sebagai *nitric oxide synthase*. Setelah diproduksi, NO bertahan hanya dalam waktu singkat sebelum hancur. Jadi, jika dihasilkan oleh dendritik *spine* pada formasio hipokampal, NO dapat berdifusi hanya sampai sejauh tombol terminal terdekat, dimana NO dapat menyebabkan perubahan yang berhubungan dengan induksi LTP.<sup>3</sup>

Untuk beberapa tahun setelah ditemukan, peneliti percaya bahwa LTP melibatkan suatu proses tunggal. Sejak saat itu telah jelas bahwa LTP terdiri dari beberapa tingkatan. *Early LTP* (E-LTP) melibatkan proses yang deskripsikan sebagai : depolarisasi membran, pelepasan glutamat, aktivasi reseptor NMDA, masuknya ion kalsium, aktivasi enzim seperti CaM-KII, dan pergerakan reseptor AMPA ke dalam membran postsinaptik. *Long-lasting LTP* - adalah, LTP yang bertahan lebih dari beberapa jam – membutuhkan sintesis protein. Frey dkk (1988) menemukan bahwa obat-obat yang menghambat sintesis protein juga menghambat pembentukan L-LTP pada bidang CA1. Jika obat tersebut diberikan sebelum, selama atau langsung setelah suatu stimulasi *burst* yang memanjang sampai, E-LTP terjadi, tetapi hilang setelah beberapa jam. Namun, jika obat diberikan satu jam setelah sinaps yang telah distimulasi, LTP bertahan. Rupanya, sintesis protein tidak dibutuhkan untuk pembentukan E-LTP, tetapi dibutuhkan untuk pembentukan fase lanjut dari *long-lasting LTP*, yang secara normal terjadi dalam satu jam dari pembentukan E-LTP.<sup>3</sup>



**Gambar 14.** Long-Term Potentiation dan Long-Term Depression. Grafik menunjukkan perubahan sensitivitas sinaps Schaffer akson kolateral dengan sel piramidal CA1 setelah stimulasi elektrik pada frekuensi yang bervariasi. Dikutip dari kepustakaan 3.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Lynch, MA. Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 84; 2004: 87-136.
2. Ropper AH, Samuels MA. Adams and Victor's principles of neurology. New York. McGraw-Hill. 2009: 410-28.
3. Carlson NR. Physiology of behaviour. Eleventh Edition. Boston. Pearson. 2013: 439-49.
4. Sweatt, JD. Mechanisms of memory. Second Edition. London. Elsevier. 2010: 151-87.
5. Eichenbaum H, Cohen NJ. Cellular plasticity mechanisms. In: From conditioning to conscious recollection: memory systems of the brain. 1st Edition. Oxford University Press. 2001.